

(FR transf. A; Polyphenol Y
A6 X) DS

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

①1 N° de publication :

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 734 477

②1 N° d'enregistrement national :

96 02425

⑤1 Int Cl⁸ : A 61 K 7/06

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 21.02.96.

③0 Priorité : 24.05.95 MC 2312.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 29.11.96 Bulletin 96/48.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SOCIETE ANONYME
LABORATOIRES ASEPTA SOCIEDAD ANONIMA —
MC, GALLI JEANNE — FR, MOLLET MARC — FR et
LELUC ROBERT — FR.

⑦2 Inventeur(s) : LACROIX GEORGES, MAS GEORGES
et CLAMOU JEAN LUC.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : HAUTIER.

DS A1-12
39-43
A 22-26
A 42.

⑤4 COMPOSITION DESTINEE A STOPPER LA CHUTE ET/OU A FAVORISER LA REPOUSSE DES PHANERES.

⑤7 Composition destinée à stopper la chute et/ou à favori-
ser la repousse des phanères, qui est formée d'un produit
lipidique, lui-même constitué d'un mélange de triglycérides
d'acides gras ayant de douze à vingt atomes de carbone,
les acides gras pouvant ou non être saturés; la composition
est destinée à une application extravasculaire.

D'une part, le produit lipidique est enfermé dans des lipo-
somes pour une meilleure pénétration des cellules et une
action progressive et retardée. D'autre part, la composition
comporte également des vecteurs matriciels nanoparticu-
laires contenant un mélange de silanol et d'acétyl-
méthionine pour une action progressive et ciblée.

Application au traitement des alopecies séborrhéiques
androgénétiques ainsi que des alopecies diffuses aiguës
d'origine réactionnelle.

FR 2 734 477 - A1



La présente invention concerne une composition destinée à l'application sur les phanères, pour favoriser la pousse, stopper la chute, en particulier des cheveux, et, selon les individus qui utilisent cette composition, à favoriser la repousse desdites
5 phanères (cheveux, cils et ongles).

La composition comprend essentiellement un produit lipidique à base d'un mélange de triglycérides d'acides gras. Cette composition est destinée à une application extravasculaire, dont l'application est facilitée et l'efficacité améliorée.

10 Le document japonais numéro 1.425.610, qui est une extension de la demande de brevet française FR-A-1.442.280, propose un procédé d'obtention d'une substance douée d'une activité bénéfique sur la pousse des poils et cheveux qui consiste à prélever sur le corps d'un animal à crins, fraîchement abattu, le tissu graisseux
15 sous-cutané d'implantation desdits crins, et à extraire dudit tissu ladite substance, sous forme de graisse semi-fluide à température ambiante normale, qui est soluble, au moins à chaud et en majeure partie, dans l'alcool éthylique à 95° et qui est dépourvue de matières cellulaires et protéiques.

20 Cette technique permettait d'obtenir une substance intéressante, sans pour autant savoir précisément quels étaient les molécules ou compositions réellement actives et, donc, sans optimisation possible de ses propriétés physiques et chimiques.

Bien qu'efficace, cette composition présente deux
25 inconvénients. Ces deux inconvénients sont les suivants.

D'une part, cette substance de consistance grasse doit être appliquée directement sur les cheveux, le cuir chevelu ou les ongles. Si cette pratique est assez bien admise dans certains pays, les consommateurs de certains pays occidentaux sont plus réservés. La présente invention permet d'avoir des substances
30 actives, voisines de celles exposées dans les documents japonais numéro 1.425.610, qui est une extension de la demande de brevet française FR-A-1.442.280, qui sont encapsulées, ce qui leur confère une consistance non grasse.

35 D'autre part, l'application de cette composition sur les cheveux et le cuir chevelu complique le devenir in vivo du principe actif en introduisant systématiquement une étape d'entrée dans l'organisme caractérisable par le concept de biodisponibilité, c'est-à-dire la mesure de l'intensité et de la

vitesse de mise à disposition. Cette biodisponibilité dépend des propriétés physico-chimiques des molécules administrées, mais également de la voie d'administration utilisée et de la forme galénique servant de support à l'administration.

5 La présente invention élimine ces deux inconvénients, elle a pour objet de faciliter cette étape d'entrée et d'améliorer l'efficacité du produit lipidique en lui adjoignant d'autres principes actifs.

10 A cet effet, la présente invention concerne une composition destinée à stopper la chute et/ou à favoriser la repousse des phanères, qui est formée d'un produit lipidique, lui-même constitué d'un mélange de triglycérides d'acides gras ayant de douze à vingt atomes de carbone, les acides gras pouvant ou non être saturés ; la composition est destinée à une application
15 extravasculaire, caractérisée par le fait que le produit lipidique est enfermé dans des liposomes pour une meilleure pénétration des cellules et une action progressive et retardée, et que la composition comporte également des vecteurs matriciels nanoparticulaires contenant un mélange de silanol et d'acétyl-
20 méthionine pour une action progressive et ciblée.

Elle peut comporter un mélange :

- d'acide 3-amino propane sulfonique, dit homotaurine,
- un filtrat bactérien à base de peptones, et
- un extrait d'un complexe de polysaccharides sulfatés soluble
25 dans l'eau.

Elle peut également comporter du D-panthénol.

Elle peut encore comporter des microémulsions de vitamines A et/ou E.

30 D'une part, la vitamine A est estérifiée en palmitate, et d'autre part, la vitamine E est estérifiée en acétate.

La masse totale de la composition comprend :

- de 3 à 5 % de liposomes contenant le produit lipidique,
- de 2 à 4 % de silanol et d'acétyl-méthionine enfermés dans des vecteurs matriciels nanoparticulaires,
- 35 - de 3 à 5 % du mélange homotaurine - filtrat bactérien - polysaccharides sulfatés,
- de 0,3 à 1 % de D-panthénol,
- de 2 à 4 % de microémulsion de vitamine A, et/ou
- de 2 à 4 % de microémulsion de vitamine E,

le complément étant constitué d'excipient(s).

Plus précisément, la masse totale de la composition comprend:

- 4 % de liposomes contenant le produit lipidique,
- 3 % de silanol et d'acétyl-méthionine enfermés dans des vecteurs
- 5 matriciels nanoparticulaires,
- 4 % du mélange homotaurine - filtrat bactérien - polysaccharides sulfatés,
- 0,6 % de D-panthénol,
- 3 % de microémulsion de vitamine A, et/ou
- 10 - 3 % de microémulsion de vitamine E,

le complément étant constitué d'excipient(s) sans alcool.

Les acides gras des triglycérides, constituant le produit lipidique, sont insaturés dans une proportion de 60 à 70 % et saturés dans une proportion de 30 à 40 %.

15 Les acides gras des triglycérides, constituant le produit lipidique, sont constitués de chaînes carbonées :

- à dix-huit atomes de carbone dans 45 à 65 % des cas,
- à seize atomes de carbone dans 28 à 40 % des cas,
- à quatorze atomes de carbone dans 4 à 5 % des cas, et
- 20 - à douze, quinze, dix-sept, dix-neuf et/ou vingt atomes de carbone dans les cas restants.

Les vecteurs matriciels nanoparticulaires sont constitués d'une matrice inorganique de silice, formant un réseau polaire et poreux, qui agit avec des zones polarisées à la surface de

25 cellules-cibles.

La présente invention concerne une composition destinée à stopper la chute et/ou à favoriser la repousse des phanères tels que des cheveux, qui est essentiellement formée d'un produit lipidique et de vecteurs matriciels nanoparticulaires.

30 Ce produit lipidique est constitué d'un mélange de triglycérides d'acides gras ayant de douze à vingt atomes de carbone. Néanmoins, il peut comporter, éventuellement, d'autres types de glycérides, tels que des monoglycérides, en faible quantité.

35 Les acides gras peuvent être ou non insaturés.

En fait, les acides gras constituant les triglycérides sont insaturés dans une proportion de 60 à 70 %, et bien entendu, sont saturés dans une proportion de 30 à 40 %.

Ils sont également constitués de chaînes carbonées à dix-huit

atomes de carbone pour 45 à 65 % des cas, à seize atomes de carbone pour 28 à 40 % des cas, à quatorze atomes de carbone dans 4 à 5 % des cas, et enfin, à douze, quinze, dix-sept, dix-neuf et/ou vingt atomes de carbone dans les cas restants, correspondant à des proportions très faibles. Il est toujours possible de trouver des acides ayant un nombre différent d'atomes de carbone en quantité résiduelle.

Dans un mode préférentiel de constitution des acides gras formant les triglycérides, les acides gras à dix-huit atomes de carbone sont insaturés par deux ou trois doubles liaisons, alors que les acides gras à seize atomes de carbone sont insaturés par une double liaison.

Ces acides gras proviennent essentiellement de l'huile de chignon de cheval.

Cette huile de chignon de cheval se caractérise par la présence de cinq acides gras principaux qui comportent, en majorité, soit seize, soit dix-huit atomes de carbone.

Les acides ayant un nombre impair d'atomes de carbone, soit quinze, dix-sept et dix-neuf, sont très peu nombreux ainsi que les acides gras ramifiés de forme iso ou anté-iso.

Cette composition est destinée à être appliquée de façon extravasculaire, par exemple par une application superficielle sur les cheveux et le cuir chevelu.

De plus, elle trouve une application préférentielle au niveau des alopecies séborrhéiques androgénétiques, mais également dans les alopecies diffuses aiguës d'origine réactionnelle.

En fait, le produit lipidique est enfermé dans des liposomes qui ont pour rôle d'améliorer sa pénétration dans les cellules et de retarder son action stimulatrice.

L'intérêt majeur de l'utilisation des liposomes est à chercher au niveau de leur nature et de leur taille.

Ainsi, le liposome est une vésicule lipidique microscopique qui possède un double potentiel.

D'une part, il s'agit d'un réservoir d'un principe actif, il peut ainsi isoler et protéger celui-ci d'un environnement biologique agressif. Ce produit actif est bien entendu le produit lipidique que l'on nommera, par la suite, activateur naturel des phanères, dit ANP (marque déposée).

D'autre part, il véhicule le principe actif et lui permet

d'atteindre des sites biologiques jusque là peu accessibles, à cause des propriétés physico-chimiques de la molécule administrée.

En termes de pharmacocinétique, les liposomes pourraient donc agir sur le devenir in vivo des principes actifs qu'ils contiennent et véhiculent, tout d'abord en améliorant la biodisponibilité pour une voie d'administration donnée, et ensuite en modifiant sensiblement la distribution tissulaire permettant un meilleur ciblage vers les sites biologiques d'activité.

L'incorporation de l'activateur naturel des phanères à l'intérieur du liposome permet de masquer ses propriétés physico-chimiques et de l'isoler vis-à-vis des dégradations chimiques et/ou enzymatiques.

Nous ne reviendrons pas sur les méthodes de préparation des liposomes qui sont déjà bien connues dans l'état de la technique. Néanmoins, dans le cas pratique, on peut utiliser des liposomes obtenus par dispersion de lipides polaires non hydrosolubles naturels.

Par exemple, les phospholipides de soja sont essentiellement constitués de phosphoglycéride et peuvent être utilisés dans le cas présent.

De plus, les liposomes peuvent être sélectionnés en fonction de leur nature unilamellaire ou multilamellaire, en fonction du temps de latence que l'on veut donner à l'activateur naturel des phanères emprisonné dans le liposome. Plus l'épaisseur de la paroi du liposome sera épaisse, et plus le principe actif sera retardé dans son action.

Néanmoins, il est utile d'avoir une action qui soit plus rapide, plus immédiate. Pour ce faire, on utilise en même temps que l'activateur naturel des phanères des vecteurs matriciels nanoparticulaires contenant du méthiosilane. Ainsi, la cosmétologie, au même titre que la pharmacologie, doit répondre à des exigences croissantes, notamment sur le plan de la spécificité des actifs. Une part de l'effort de recherche s'est dirigée vers la synthèse de molécule active plus spécifique.

Des solutions ont également été apportées par des innovations, de genre galénique, et notamment par les systèmes dits à "libération contrôlée". Leur capacité à modifier la libération des actifs permet, d'une part, de prolonger dans le temps les effets recherchés, mais également de réduire les effets

secondaires, indésirables. Cela permet donc d'éviter les surdosages, car la délivrance de l'actif est mieux répartie en améliorant sa biodisponibilité.

Toutes ces qualités sont essentielles pour le cosméticien.

5 Des vecteurs matriciels nanoparticulaires, contenant un mélange à base de silanol et d'acétyl-méthionine, forment la troisième génération de systèmes à libération qui est basée sur un nouvel avantage qui vient compléter la libération prolongée. Il s'agit du ciblage.

10 Ces nouveaux vecteurs sont capables de se fixer sur certains sites privilégiés à partir desquels se fait la libération progressive de l'actif, c'est-à-dire de la méthionine. Ce ciblage se traduit, en fait, en termes d'affinités.

15 Dans le cas de la présente invention, les vecteurs matriciels nanoparticulaires sont constitués d'une matrice inorganique de silice formant un réseau polaire et poreux qui agit avec les zones polarisées à la surface des cellules cibles.

20 De la même façon, les vecteurs matriciels nanoparticulaires, associés au silanol et à l'acétyl-méthionine, permettent de cibler les cellules qu'il va falloir traiter. De par la taille beaucoup plus petite des vecteurs matriciels par rapport aux liposomes et de leur action ciblée, les vecteurs ont une action plus précise et complémentaire sur d'autres cellules.

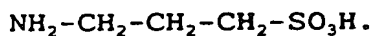
25 De plus, la méthionine libérée est directement et plus rapidement assimilable par les cellules cibles.

Il est donc aisé de comprendre que la composition, selon l'invention, aura une action plus complète, que ce soit en lieu et en durée. Elle combine essentiellement l'activateur naturel des phanères emprisonné au sein de liposomes pour une action optimisée et une meilleure pénétration à l'intérieur des cellules à traiter.

30 La composition comporte également un mélange constitué par l'association de trois composants.

Le premier composant est constitué de l'acide 3-amino propane sulfonique, de formule :

35



Cet acide est appelé plus simplement l'homotaurine. Elle est

dérivée de la taurine.

La taurine est l'un des acides aminés libres les plus abondants dans les tissus des mammifères. On trouve également cet acide aminé, non codé par le code génétique, dans les axones des
5 nerfs. Cette taurine a, entre autres, pour propriété d'exercer une influence protectrice et stabilisatrice sur les membranes cellulaires, protégeant leur perméabilité et jouant le rôle d'osmorégulateur. Elle a également un rôle de protecteur contre les oxydants et les radicaux libres.

10 L'homotaurine est une molécule synthétique non-présente dans les tissus animaux. Elle possède certaines propriétés qui sont différentes de la taurine. D'ailleurs, l'homotaurine est un analogue de l'acide gamma amino butyrique (GABA), dans lequel le groupement sulfonique $-SO_3H$ est remplacé par un groupe
15 carboxylique $-COOH$.

L'homotaurine est décrite comme une molécule ayant une action hypotensive par blocage de la vasoconstriction et l'augmentation du flux sanguin. Cette propriété va permettre une meilleure irrigation sanguine du cuir chevelu.

20 Enfin, l'homotaurine joue un rôle de transporteur cellulaire de certains ions métalliques, comme le calcium, le magnésium et éventuellement d'autres ions. Le rôle des ions sodium, potassium, manganèse, cuivre et zinc est très étudié actuellement dans certaines affections métaboliques s'accompagnant de symptômes
25 cutanés et/ou du cuir chevelu.

Le deuxième composant de ce mélange est composé d'un filtrat bactérien obtenu à partir d'une souche de micro-organismes cultivés dans un milieu spécifique, qui induit la sécrétion de métabolites à activité stimulatrice.

30 Le milieu de base est constitué de peptones sélectionnées, les ingrédients du milieu de culture sont choisis de façon à orienter les voies métaboliques.

Le filtrat bactérien est, en fait, obtenu après décantation, filtration et purification et est principalement riche en
35 peptides.

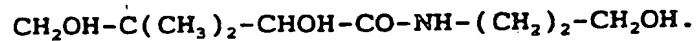
Le troisième et dernier composant de ce mélange est un extrait d'un complexe de polysaccharides sulfatés qui est soluble dans l'eau.

Les sulfomucopolysaccharides jouent un rôle essentiel dans

le domaine de l'hygiène du follicule pileux, particulièrement au niveau de la régulation des sécrétions sébacées.

Il s'agit plus précisément d'un complexe de polysaccharides sulfatés solubles dans l'eau, qui est présent dans le tissu
5 conjonctif et le liquide synovial.

La composition destinée à stopper la chute et/ou à favoriser la pousse des phanères peut également comporter du D-panthénol, de formule :



10 Le D-panthénol est un élément essentiel de la croissance des phanères et un fortifiant capillaire à double action.

Tout d'abord, il possède une action stimulante au niveau du bulbe capillaire. Déposé sur le cuir chevelu, le D-panthénol pénètre, se transforme en acide pantothénique et se dépose de
15 façon préférentielle au niveau de la matrice du cheveu. A ce niveau, la multiplication des cellules de la matrice consomme une grande quantité d'oxygène et de glucose. Ce métabolisme énergétique est régi par le cycle de Krebs, dans lequel intervient l'acide pantothénique.

20 Ensuite, une action au niveau de la fibre capillaire, avec un effet volumateur, un effet réparateur et un effet hydratant.

La composition comporte, selon les cas, des microémulsions de vitamine A et/ou de vitamine E. Il s'agit, en fait, de palmitate de vitamine A et d'acétate de vitamine E sous forme
25 microémulsifiée.

La microémulsification renforce les propriétés de ces vitamines.

Au niveau de la vitamine A, les propriétés sont l'action protectrice sur les couches cornées superficielles de l'épiderme,
30 la prévention des desquamations excessives et de la fragilité capillaire, le combat contre l'hyperkératinisation, et enfin, la favorisation de la régénération des tissus.

En ce qui concerne la vitamine E, il s'agit d'une action au niveau de l'activité neutralisante sur les radicaux libres,
35 l'augmentation de la microcirculation cutanée, l'activité anti-inflammatoire et la fonction hydratante.

La masse totale de la composition est comprise entre 3 et 5%

pour les liposomes renfermant le produit lipidique ou activateur naturel des phanères , 2 à 4 % de silanol et d'acétyl-méthionine enfermés dans des vecteurs matriciels nanoparticulaires, 3 à 5 % du mélange homotaurine - filtrat bactérien - polysaccharides sulfatés, 0,3 à 1 % de D-panthénol, 2 à 4 % de microémulsion de vitamine A, et/ou 2 à 4 % de microémulsion de vitamine E, le complément étant constitué d'excipient(s) sans alcool.

En pratique, les masses totales sont choisies précisément dans la moyenne des valeurs qui viennent d'être données.

REVENDEICATIONS

1. Composition destinée à stopper la chute et/ou à favoriser la repousse des phanères, qui est formée d'un produit lipidique, lui-même constitué d'un mélange de triglycérides d'acides gras ayant de douze à vingt atomes de carbone, les acides gras pouvant ou non être saturés ; la composition est destinée à une application extravasculaire, caractérisée par le fait

que le produit lipidique est enfermé dans des liposomes pour une meilleure pénétration des cellules et une action progressive et retardée, et

que la composition comporte également des vecteurs matriciels nanoparticulaires contenant un mélange de silanol et d'acétyl-méthionine pour une action progressive et ciblée.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait

qu'elle comporte un mélange :

- d'acide 3-amino propane sulfonique, de formule :



dit homotaurine

- un filtrat bactérien à base de peptones, et
- un extrait d'un complexe de polysaccharides sulfatés soluble dans l'eau.

3. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée par le fait

qu'elle comporte du D-panthénol.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait

qu'elle contient des microémulsions de vitamines A et/ou E.

5. Composition selon la revendication 4, caractérisée par le fait

que la vitamine A est estérifiée en palmitate, et/ou
que la vitamine E est estérifiée en acétate.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée par le fait

que la masse totale de la composition comprend :

- de 3 à 5 % de liposomes contenant le produit lipidique,
- de 2 à 4 % de silanol et d'acétyl-méthionine enfermés dans des

vecteurs matriciels nanoparticulaires,

- de 3 à 5 % du mélange homotaurine - filtrat bactérien - polysaccharides sulfatés,

- de 0,3 à 1 % de D-panthénol,

5 - de 2 à 4 % de microémulsion de vitamine A, et/ou

- de 2 à 4 % de microémulsion de vitamine E,

le complément étant constitué d'excipient(s).

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée par le fait

10 que la masse totale de la composition comprend :

- 4 % de liposomes contenant le produit lipidique,

- 3 % de silanol et d'acétyl-méthionine enfermés dans des vecteurs matriciels nanoparticulaires,

15 - 4 % du mélange homotaurine - filtrat bactérien - polysaccharides sulfatés,

- 0,6 % de D-panthénol,

- 3 % de microémulsion de vitamine A, et/ou

- 3 % de microémulsion de vitamine E,

le complément étant constitué d'excipient(s) sans alcool.

20 8. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait

que les acides gras des triglycérides, constituant le produit lipidique, sont insaturés dans une proportion de 60 à 70 % et saturés dans une proportion de 30 à 40 %.

25 9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 ou 8, caractérisée par le fait

que les acides gras des triglycérides, constituant le produit lipidique, sont constitués de chaînes carbonées :

- à dix-huit atomes de carbone dans 45 à 65 % des cas,

30 - à seize atomes de carbone dans 28 à 40 % des cas,

- à quatorze atomes de carbone dans 4 à 5 % des cas, et

- à douze, quinze, dix-sept, dix-neuf et/ou vingt atomes de carbone dans les cas restants.

35 10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1, 6 ou 7, caractérisée par le fait

que les vecteurs matriciels nanoparticulaires sont constitués d'une matrice inorganique de silice, formant un réseau polaire et poreux, qui agit avec des zones polarisées à la surface de cellules-cibles.